THÈSE PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG — MENTION : MÉDECINE

ANNÉE 1933 N° 29

THÈSE

présentée pour le Doctorat en Médecine

par

M. Teki JEHANLY

né à BAGDAD, Irak, le 24 août 1905

Externe des Hôpitaux

RECHERCHES SUR LES HYPERCALCÉMIES PROVOQUÉES

Président : M. L. AMBARD, Professeur

STRASBOURG ISTRA 15 R. DES JUIFS

1933

THÈSE PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ
DE STRASBOURG — MENTION : MÉDECINE

ANNÉE 1933 **N° 29**

THÈSE

présentée pour le Doctorat en Médecine

par

M. Teki JEHANLY

né à BAGDAD, Irak, le 24 août 1905

Externe des Hôpitaux

RECHERCHES SUR LES HYPERCALCÉMIES PROVOQUÉES

Président : M. L. AMBARD, Professeur

STRASBOURG ISTRA 15 R. DES JUIFS

1933

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Doyen	MM. MERKLEN ✻ ✪ I.
Assesseur	NICLOUX ✻ ✪ I.

Professeurs

Embryologie	MM. ANCEL ✻ ✪ I.
Anatomie	FORSTER ✻ ✪ I.
Histologie	BOUIN O. ✻ ✪ I.
Physiologie	SCHAEFFER ✪ I.
Physique biologique	VLES ✻ ✪ I.
Chimie biologique	NICLOUX ✻ ✪ I.
Anatomie pathologique	MASSON ✻ ✪ I.
Pharmacologie, Médecine expérimentale	SCHWARTZ ✪ I.
Hygiène, Bactériologie	BORREL C. ✻ ✪ I.
Médecine légale	CHAVIGNY C. ✻ ✪ I.
Clinique médicale	MERKLEN ✻ ✪ I. AMBARD ✻ ✪ I.
Clinique chirurgicale	SORREL ✻ STOLZ ✻ ✪ I.
Clinique ophtalmologique	WEILL ✪ I.
Clinique dermatologique	PAUTRIER O. ✻ ✪ I.
Clinique psychiatrique	PFERSDORFF ✻ ✪ I.
Clinique neurologique	BARRE ✻ ✪ I.
Clinique gynécologique et accouchements	REEB ✪ I.
Clinique infantile	ROHMER ✻ ✪ I.
Clinique oto-rhino-laryngologique	CANUYT ✻ ✪ I.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	BLUM (Paul) O. ✻ ✪ I.

Professeurs sans chaire :

MM. ARON Max ✪ I.
BELLOCQ ✪ I.
MM. FONTES ✪ A.
GERY ✪ I.

Chargés de cours et Agrégés :

MM. BENOIT ✪ A.
GELMA ✪ I.
GUNSETT ✻ ✪ A.
HANNS ✻ ✪ A.
HUMBERT ✻ ✪ A.
KAYSER
KELLER ✪ I.
MM. KREIS ✪ A.
LARROUSSE ✪ A.
REISS
SIMON ✻ ✪ A.
SIMONIN ✻ ✪ A.
VAUCHER ✻ ✪ A.
WEISS A.

Chargés d'un cours complémentaire :

MM. A. BOECKEL ✻ ✪ A., MEYER M. ✪ A., ROEDERER

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Serment d'Hippocrate.

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Etre suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552728_0025

A MES PARENTS

A Monsieur le Professeur L. M. PAUTRIER

Hommage de notre sincère reconnaissance

A notre Président de thèse

Monsieur le Professeur L. AMBARD

Respectueux Hommages

HISTORIQUE

Rappeler, même succinctement et dans leur ordre chronologique les travaux consacrés à l'étude du calcium sérique et ceux relatifs au rôle des parathyroïdes comme organes régulateurs de son métabolisme serait une tâche hors de proportion avec le volume et l'importance de ce travail. Nous avons voulu, dans ce petit chapitre que nous consacrons à l'historique de la question qui nous concerne, rappeler très brièvement les travaux les plus importants. Nous nous sommes donc bornés volontairement aux travaux qui furent les jalons parmi ceux qui se limitaient au côté qui nous intéresse le plus dans le problème du métabolisme du calcium.

Le premier problème qui attira l'attention des physiologistes qui commençaient l'étude du rôle du calcium dans l'organisme fut l'explication de la solubilité de cet élément dans le milieu alcalin qu'est le sérum sanguin. KUHNE, en 1862, tenta d'interpréter ce fait par la présence des protéines du sérum et suggéra l'idée qu'une partie du calcium est combinée à ces protéines. Plus tard, en 1909, PAULI et SAMEC apportent une preuve au bien-fondé de cette hypothèse en montrant la solubilité plus grande des phosphates et carbonates de calcium en présence des colloïdes du sérum.

Le rôle physiologique du calcium dans le sang ne commença réellement à être connu que par les recherches de SYDNEY RINGER. L'action indispensable du calcium dans la contraction musculaire fut démontrée dans ses recherches sur le liquide physiologique. A cette notion fondamentale, LOCKE, en 1894, ajoute celle non moins importante que l'absence du calcium entrave la conduction nerveuse. OVERTON montra ensuite la nécessité de la présence du calcium pour la transmission de l'excitation nerveuse de la fibre à la cellule.

CLARK, en 1912, montra que l'action cardiotonique de la digitoxine sur le cœur de grenouille ne pouvait avoir lieu en l'absence du calcium et que l'action de ce dernier est identique à celle de la digitoxine mais plus brutale et passagère. Un an plus tard, PEARCE montra que l'adrénaline se trouvait également dépourvue de son action sur les terminaisons du sympathique en l'absence de calcium.

En 1890, ARTHUS et PAGES, étudiant la coagulation du sang parallèlement à celle du lait, concluent à la nécessité de la présence de sels solubles de calcium pour la formation et du caillot sanguin et du caséum du lait.

En 1912, HOOKER sur la grenouille et en 1924, BRULL sur le chien constatèrent que le calcium augmente le tonus des fibres musculaires lisses des parois vasculaires.

En 1924, HAMBURGER montra que le rein de grenouille laisse passer le glucose d'un liquide de RINGER si la teneur en calcium de ce liquide n'est pas dans un rapport déterminé avec ses autres constituants. Cette notion du rôle du calcium dans la sécrétion rénale fut plus tard précisée par les expériences de STARLING et EICHHOLZ et de BRULL et EICHHOLZ sur le rein de mammifères.

Tous ces travaux et y compris ceux réservés à l'étude de la calcification du squelette démontrèrent la multiplicité et l'importance des fonctions du calcium dans l'organisme.

Cependant ces travaux se bornèrent à étudier d'une façon purement qualitative le calcium comme constituant de l'organisme.

Une pathologie nouvelle et qui depuis ne cesse de s'enrichir en faits et en éclaircissements se créa avec la constatation par Mac CALLUM et VOEGTLIN en 1909 d'une hypocalcémie chez les animaux parathyroïdectomisés et en état de tétanie; en 1918 HOWLAND et MARIOT montrent l'hypocalcémie des rachitiques.

En effet, un nouveau facteur, soupçonné autrefois dans l'ostéomalacie, fait son apparition dans les problèmes du métabolisme du calcium, « c'est qu'il ne suffit pas que le milieu

intérieur contienne du calcium, il en faut encore un taux déterminé, au-dessous duquel se manifestent des phénomènes pathologiques divers » (BRULL). Nous ajoutons qu'une exagération de la concentration du milieu intérieur en calcium provoque à son tour des phénomènes pathologiques.

Longtemps ce nouveau facteur va être le mobile d'innombrables recherches.

Toutefois on n'arriva pas à se mettre d'accord sur le taux du calcium normalement contenu dans le sang d'un adulte sain. Ici le problème, simple à première vue, se révéla assez difficile à résoudre. Plusieurs méthodes de microdosages du calcium furent utilisées par de nombreux chercheurs. Plusieurs valeurs furent données comme normales et servirent à leurs auteurs de base aux recherches entreprises pour l'étude des variations pathologiques de la calcémie. Le taux normal pour un auteur dépassait souvent de beaucoup celui qu'un autre considérait comme prouvant indubitablement une hypercalcémie. Finalement l'accord semble s'être établi à l'heure actuelle pour considérer les chiffres compris entre 90 et 105 milligrammes de calcium par litre de sérum comme taux normal de la calcémie.

En 1925, COLLIP extrait des parathyroïdes un produit dont l'injection à l'animal normal élève le taux de sa calcémie et chez l'animal parathyroïdectomisé prévient la tétanie ou la guérit quand elle s'est déclarée.

COLLIP, ses collaborateurs et beaucoup d'autres chercheurs se mettent alors à étudier cette nouvelle hormone. On soumet à ses effets des animaux normaux et des animaux parathyroïdectomisés et on analyse minutieusement les phénomènes chimiques et physicochimiques qu'elle produit. Les termes de «Hyperparathyroïdie» et «Hypoparathyroïdie» ont maintenant une signification chimique et clinique.

Mais au fur et à mesure qu'on avance dans ce domaine du métabolisme calcique on constate la complexité du problème. Plus on croit éclaircir le mystère du calcium, plus

on se heurte à des nouvelles obscurités. Chaque nouvelle lumière apportée révèle de nouveaux labyrinthes obscurs.

Parallèlement à ces travaux un autre genre de recherches était effectué. Ces recherches commencèrent avec la « Dialyse de compensation » de MICHAELIS et RONA que plus tard ce dernier et HAUROWITZ et PETOW ont rendu plus « rapide ». En 1913, ABEL et TURNER appliquent le procédé in vivo. La dialyse de compensation reçoit ainsi un perfectionnement qui lui permet une application plus « physiologique »; on peut ainsi étudier par ce procédé le sang encore vivant et non plus le sang extravasé où la physiologie démontre des ruptures d'équilibres très complexes.

Les résultats de la dialyse de compensation in vitro et plus tard in vivo se révélèrent immédiatement comme très importants. En effet on constate que si les chlorures, les phosphates, les carbonates, le glucose du plasma étaient entièrement diffusibles, d'autres constituants ne l'étaient que partiellement. 30 à 40 pour cent du calcium du plasma se trouvait sous une forme non diffusible.

Mais la méthode de la dialyse de compensation, malgré les perfectionnements qu'elle venait de recevoir, comportait encore des lacunes. En effet, la dialyse du plasma se faisait contre des solutions artificiellement préparées, celles qui se trouvaient le moins modifiées après un certain temps étaient supposées contenir leurs sels aux mêmes concentrations que le plasma. Or, on constata rapidement qu'il était impossible de faire des solutions artificielles et réellement physiologiques, c'est-à-dire ayant la même concentration en cristalloïdes que le plasma et d'un égal degré de solubilité. L'action solubilisante des protéines du plasma sur les phosphates et les carbonates d'une telle solution ne pouvait être réalisée artificiellement. D'autre part, un liquide artificiellement préparé et contenant un des constituants cristalloïdes du plasma à une concentration isotonique détruisait durant la dialyse l'équilibre de solubilité d'un autre constituant du plasma. Justement en ce qui concerne le calcium, une solution isoto-

nique de chlorure de sodium rendait totalement diffusible le calcium du plasma dialysée contre elle (LOEB et NICHOLS). Seul donc le liquide intermicellaire pourrait servir de liquide extérieur dans une dialyse de compensation. Ce liquide intermicellaire, c'est l'ultrafiltration qui va nous le donner. Cette nouvelle méthode reçut son nom par BECHHOLD après que MARTIN pour hâter la dialyse soumit le plasma à de fortes pressions dans des filtres résistants. Nous laisserons de côté les travaux que cette nouvelle méthode suscita. Les uns étudièrent les membranes en ce qui concerne les différents calibres de leurs pores, les autres la propriété d'adsorption de ces membranes vis-à-vis de certains cristalloïdes, leurs différences de perméabilité par rapport à leurs charges électriques, la question du « nichtlösender Raum » et de l'équilibre de DONNAN. Toujours est-il que l'ultrafiltration nous donne un liquide qu'à l'heure actuelle nous pouvons considérer comme le liquide intermicellaire.

Le premier résultat de toutes ces recherches fut d'introduire dans l'étude du calcium sanguin une nouvelle donnée dont l'importance va de jour en jour grandissant. Le calcium ne se trouve pas seulement dans le sang à un taux donné, mais sous des formes physico-chimiques différentes. Une partie du calcium s'y trouve sous une forme diffusible à travers une membrane de collodion et une autre partie sous une forme non diffusible soit combiné aux protéines, soit sous une forme colloïdale. Nous reviendrons plus loin sur ce point.

Mais si cette nouvelle acquisition de différentes formes de calcium vient enrichir ce qu'on sait déjà du métabolisme du calcium, elle pose de nouveaux problèmes. En effet, si le calcium doit exister dans le sang à un taux donné et sous des formes physico-chimiquement différentes, c'est qu'il s'agit nécessairement aussi d'activités différentes. A chacune des multiples fonctions du calcium doit correspondre un composé physico-chimique différent: c'est l'ébauche d'une étude pharmacodynamique du calcium dans l'organisme.

Calcium adsorbable

KLINKE avec une suspension de sulfate de Baryum à 10 pour cent réussit à adsorber une fraction de calcium. Partant des recherches de KLINKE, H. Benjamen et A. HESS avec une suspension de sulfate de Baryum 4 fois plus concentrée que celle utilisée par KLINKE, isolent une plus forte fraction de calcium. Cette forme de calcium adsorbable est même pour eux le seul sur lequel portent toutes les variations pathologiques des calcémies.

Calcium non diffusible

A l'heure actuelle la plupart des chercheurs considèrent le calcium colloïdal du sang comme lié aux protéines. Beaucoup d'auteurs admettent qu'il s'agit d'un protéinate calcique dans le milieu normalement alcalin du sang, mais les preuves données ne sont pas à l'abri de toute critique. Si pour d'autres auteurs le calcium colloïdal paraît bien lié aux protéines, il ne s'agirait nullement d'une combinaison chimique véritable, mais d'une adsorption. Un fait est certain, c'est que le calcium colloïdal n'est pas un phosphate.

La dialyse de compensation de RONA et TAKAHASHI, la vividiffusion de ABEL et CUSHNY, la viviultrafiltration de BRULL et tous les travaux d'ultrafiltration sur du sang extravasé (HIRTH, WEILL) s'accordent pour fixer le taux du calcium colloïdal à 30 à 40 pour cent de la calcémie totale chez l'animal et l'homme adultes.

La quantité de calcium colloïdal varie avec le pH comme s'il s'agissait d'un protéinate (RONA et TAKAHASHI). MARRACH et THACKER établissent une formule empirique basée sur cette notion, mais ils ajoutent que si le calcium colloïdal est proportionnel au pH il est aussi fonction de la teneur du sang en protéines et de la calcémie totale. De sorte que si on crée une hypercalcémie artificielle par addition au sang d'une solution calcique ionisée ou facilement ionisable, on augmente avec la calcémie totale, le calcium colloïdal et le calcium diffusible dans la même proportion pour un pH constant.

SHELLING et MASLOW (1928) abaissent à 3% le calcium colloïdal en injectant à des lapins des solutions à 30 pour cent de citrate trisodique sans que la calcémie totale varie. STEWART et PERCEVAL constatent les mêmes faits et plus tard BRULL les confirme.

Pour BRULL le calcium colloïdal est une espèce de réserve de calcium ionisable. Elle libère l'ion calcium au fur et à mesure de son utilisation. Dans une préparation cardio-pulmonaire BRULL citrate progressivement le sang et il constate qu'à chaque citration le cœur manifeste une déficience calcique, mais en même temps une partie du calcium colloïdal devient ultrafiltrable et la déficience calcique disparaît. Ce phénomène se répète tant qu'il reste du calcium colloïdal. Quand tout le calcium colloïdal est devenu diffusible, une nouvelle citration arrête alors le cœur. Il conclut de même des travaux de PINKUS, KRAMER et PETERSON sur la précipitation complète du calcium plasmatique par un excès d'oxalate ainsi que des expériences d'oxalatation progressives de STEWART et PERCEVAL.

Pour STEWART et PERCEVAL c'est le calcium colloïdal qui tient sous sa dépendance la coagulation du sang et ils basent cette opinion sur le fait que la coagulabilité du sang n'est influencée qu'avec des concentrations de citrate capables de précipiter le calcium colloïdal. BRULL n'admet pas cette opinion et conclut avec SABATTANI à l'intervention du seul calcium ionisé sur la coagulation.

Le rein ne serait pas capable d'excréter le calcium colloïdal.

En résumé, le calcium colloïdal dans le plasma sanguin forme 30 à 40 pour cent de la calcémie totale. Si l'on admet à l'heure actuelle que ce calcium colloïdal est fixé aux protéines, il n'y a à l'appui de cette hypothèse aucune preuve irréfutable. Si les recherches de RONA et PETOW sur les variations du pH, la mesure du pouvoir de combinaison des protéines avec le calcium faite par Van SLYKE, WU et Mc LEAN, les données de l'équilibre de DONNAN permettent de conclure au point de vue théorique à l'existence de

ce protéinate calcique, ces mêmes preuves s'avèrent fragiles quand on considère le taux élevé du calcium colloïdal existant dans le sang, les chances minimes de combinaisons pour le calcium par rapport aux autres constituants minéraux du plasma et enfin la facile ionisation de ce même calcium colloïdal. Ce calcium colloïdal est d'autre part fonction de la calcémie totale pour une même concentration en protéines (BRULL, MARRACH et THACKER). BRULL in vivo et MARRACH et THACKER in vitro montrent que si on augmente la calcémie totale et on dilue le plasma par adjonction d'une solution de chlorure sodique, le calcium colloïdal n'augmente pas aussi rapidement dans le plasma dilué que dans le plasma seulement hypercalcémié. D'où BRULL conclut que la quantité de calcium colloïdal est directement proportionnelle à la teneur totale en calcium et inversement proportionnelle à la concentration des autres constituants plasmatiques. BRULL prouve ensuite l'identité du calcium colloïdal néoformé par adjonction de calcium en montrant l'action identique du citrate qui rend diffusible et le calcium colloïdal initial et le calcium colloïdal néoformé par l'hypercalcémie. Ce phénomène lui paraît même proportionnel aux masses de calcium et de citrate en présence.

R. G. SMITH et H. STERNBERGER injectent du gluconate de calcium au chien et constatent que l'augmentation porte sur les deux fractions. Mais l'ultrafiltrable tout en augmentant en valeur absolue diminue en pourcentage de la calcémie totale. De 58 pour cent d'une calcémie totale de 100 mgr par litre avant l'expérience, il tombe à 38 pour cent d'une hypercalcémie de 210 milligrammes par litre 4 minutes après injection intraveineuse de gluconate de calcium et ce n'est que 5 heures après l'injection qu'il remonte à 57,5 pour cent d'une calcémie totale de 110 milligrammes par litre de sérum. Ils trouvent les mêmes résultats en répétant leur expérience sur du sang extravasé. Pour ces auteurs, le calcium colloïdal est bien un protéinate et son augmentation durant l'hypercalcémie prouverait que, à l'état normal, les protéines du sérum ne sont pas saturés.

Calcium diffusible

Son taux est fixé pour la presque majorité des auteurs à 60 à 70 pour cent. RONA et TAKAHASHI le fixent à 60 pour cent, HIRTH et TSCHIMBER également à 60 pour cent, UPDEGRAFF à 66 pour cent, PINKUS à 40 à 60 pour cent, CRUICSHANK à 60 à 70 pour cent, ainsi que REED, von MEYSENBUG et ses collaborateurs, J. WEILL à 50 à 60 pour cent. Donc il existe dans un litre de sérum normal jusqu'à 70 milligrammes de calcium diffusible.

Nous avons vu en rappelant brièvement les premiers travaux sur le calcium sanguin comment fut expliquée la question de la solubilité du calcium dans le sérum: les protéines permettraient donc la présence d'une teneur en calcium soluble qui autrement aurait précipité. Mais le calcium colloïdal étant enlevé ainsi que les protéines, voyons ce que devient le liquide intermicellaire. Il doit contenir 70 milligrammes pour mille de calcium. En tenant compte de la présence des autres constituants de ce liquide comment expliquer ce taux de 70 pour mille en calcium soluble. (Le liquide intermicellaire, « ultrafiltrat » des auteurs, a une concentration plus forte si l'on tient compte du « nichtlösender Raum », volume occupé par les colloïdes.)

On sait que, dans le sérum, du calcium se trouve combiné à deux anions CO^3 et PO^4. composés peu solubles. Leur degré d'ionisation calculé d'après des solutions saturées de bicarbonates calciques permirent à RONA et TAKAHASHI d'établir leur formule:

$$[Ca++ = \frac{K[H+]}{[HCO^3]}$$

BODLÄNDER confirme l'exactitude de cette formule en partant du calcul de la deuxième dissociation de l'acide carbonique qui est de 6.10^{-11} et de celle du calcium CO^3 qui est de $1.2.10^{-8}$.

BEHRENDT calcule dans une solution saturé de phosphates calciques le degré d'ionisation du calcium par la formule:

$$[Ca++] = \frac{2[H+]}{[HPO^4]}$$

Calculé d'après ces équations et d'après les travaux ultérieurs de HOLT, LAMER et CHOWN, et des recherches de von ROBINSON et compte tenu de la réaction normale du sérum, la quantité de calcium ionisable qui pourrait exister sous forme de CO^3Ca et de phosphates ne dépasserait pas 2 à 3 milligrammes pour cent.

Que devient le reste? Les expériences d'électrodialyse de BERNHARD et BEAVER, d'électroultrafiltration de nombreux auteurs tendent à prouver l'existence d'un complexe où le calcium est inclus à l'état non ionisé et émigre vers l'anode. De ces expériences, de celles de SENDROY et HASTINGS beaucoup d'auteurs croient à l'existence d'un sel calcique non ionisé, mais diffusible et inutilisable, «déchet» pour BRULL et sur lequel le rein a une action excrétrice; ce sel serait un complexe similaire aux citrates. Son taux ne dépasserait pas 0,5 à 1 milligramme pour cent. Le reste serait une solution cristalloïde partiellement ionisée.

Existe-t-il un **état d'équilibre** entre ces trois formes de calcium?

Les chercheurs qui se sont occupés de l'étude du métabolisme calcique ne semblent pas être d'accord à l'heure actuelle. Pour PETERSON et KRAMER, STEWART et PERCEVAL, BRULL cet équilibre existe. Par contre UPDEGRAFF, GREENBERG et CLARK refusent de l'admettre. Le calcium colloïdal serait la réserve et le calcium ultrafiltrable la partie utilisable. La mutation du calcium colloïdal en calcium ultrafiltrable se réglerait par les besoins de l'organisme.

Action de l'hormone parathyroïdienne sur la calcémie.

L'accord est complet sur un point: l'ablation totale des glandes parathyroïdes abaisse la calcémie totale. Mac

CALLUM et VOEGTLIN, von MEYSENBUG, CRUICSHANK, SALVESEN et LINDER, ALLAN MORITZ, REED, GUILLAUMIN trouvent une hypocalcémie comme conséquence presque régulière de la parathyroïdectomie chez le chien, le chat, le lapin, etc. Quand l'animal se trouve en état de tétanie aiguë l'hypocalcémie est toujours très notable. Cependant que l'animal était en état de tétanie latente l'hypocalcémie ne se manifestait plus d'une façon marquée. Mais là où les résultats des différents chercheurs ne concordent plus aussi bien, c'est lorsqu'il s'agit de savoir sur quelle forme de calcium sanguin porterait cette hypocalcémie. Pour la plupart des auteurs l'hypocalcémie porterait immédiatement sur le calcium ultrafiltrable qui continuerait à diminuer parallèlement avec la violence de la tétanie, et ce n'est qu'après une baisse énorme de cette portion que du calcium fixe se libérerait pour le remplacer. Ce phénomène fait dire à SALVESON et LINDER que la tétanie est une «hypocalcionémie». REED ne conclut pas du tout, n'ayant dans ses expériences constaté aucune régularité dans les sens des perturbations de l'équilibre calcique.

L'hyperparathyroïdie a, au point de vue expérimental, toujours provoqué une hypercalcémie, mais ici aussi les expérimentateurs ne sont pas d'accord. Ce n'est que récemment qu'on recherche dans ces hypercalcémies la distribution des différentes formes de calcium. Allan Moritz ne trouve pas de changement dans la proportionnalité entre le calcium colloïdal et le calcium ultrafiltrable après injection d'extrait parathyroïdien, l'augmentation porte d'une manière égale sur les deux fractions. Pour STEWART et PERCEVAL l'augmentation de la calcémie dans l'hyperparathyroïdie serait due surtout au calcium ultrafiltrable. Il en est de même pour PINKUS, PETERSON et KRAMER. Le calcium qui augmente dans le sang sous l'action de l'hormone parathyroïdienne provient des phosphates calciques des os, le phosphore anorganique s'éléverait, mais cette élévation n'aurait pas le temps de se manifester, car le rein éliminerait très rapidement ces phosphates. Ce serait cette action qui manquerait

dans la tétanie parathyréoprive, l'hormone ne mobilisant plus du calcium des os pour compenser la baisse de la calcémie.

Action régularisante des glandes parathyroïdes.

Cette action de l'hormone serait d'après les recherches récentes régulatrices de la calcémie dans les deux sens: elle ramène à la normale l'hypocalcémie d'un animal parathyroïdectomisé et d'autre part dans des expériences d'hypercalcémie provoquée artificiellement par des injections ou ingestions de calcium, son action serait régularisante et souvent même abaisse anormalement le taux de la calcémie.

Tout le calcium surajouté disparaît presque immédiatement du sang. Il se fixerait dans les os (HETENY, BOMSKOW).

TECHNIQUE

Le calcium dans le sérum total et dans l'ultrafiltrat a été dosé par la méthode de HIRTH. Cette méthode nécessitant pour chaque dosage cinq centimètres cubes de sérum ou d'ultrafiltrat, nous avons été forcé de ne donner à nos courbes que trois éléments: pour chaque élément il fallait, en effet, une quantité de sang d'environ 30 ou 35 centimètres cubes.

Le sang a toujours été prélevé par ponction veineuse, le malade étant à jeun depuis douze heures et pendant toute la durée de l'expérience, c'est-à-dire une heure et demie.

Le premier prélèvement de sang a lieu ordinairement vers 8 heures du matin. Nous injectons alors dans la veine dix centimètres cubes de la solution de gluconate de calcium à 10 pour cent, soit au total un gramme de calcium. Quinze minutes après cette injection nous procédons au second prélèvement et une heure après celui-ci au troisième. Nous donnerons plus loin les raisons qui nous ont fait choisir ces intervalles de temps entre les différentes prises de sang.

Le sang a toujours été recueilli directement dans des tubes de centrifugation préalablement lavés au mélange sulfo-chromique à chaud et rincés successivement à l'eau distillée et bidistillée et séchés à l'étuve.

Nous avons toujours laissé la coagulation s'amorcer avant de procéder à la centrifugation. Le sérum surnageant était alors décanté dans d'autres tubes et laissé à la glacière jusqu'au moment des manipulations. Les mêmes pipettes à double traits ont servi à toutes nos prises de dosage. Les solutions titrées de soude N/100 et de HCl N/40 ont toujours été vérifiées avant chaque série de dosage.

Ultrafiltration.

Au moment où nous avons commencé ce travail on utilisait au laboratoire de la Clinique Médicale B l'ancien procédé d'ultrafiltration au collodion acétique sur du papier filtre appliqué sur un tube de verre perforé. Ce procédé avait d'ailleurs servi aux travaux antérieurs sur le calcium sanguin diffusible entrepris dans ce même laboratoire.

M. AMBARD fit alors mettre à l'essai la méthode de MALFITANO et dont SIGAUD dans son article de février 1929, dans les Annales de l'Institut Pasteur, donne la technique complète. Nous avons utilisé cette méthode et le collodion préparé selon cette technique par M. DEVILLER, chef du laboratoire. Nous sommes arrivés au temps de séchage et au nombre optimum des couches de collodion par tâtonnements successifs et nous avons profité des simplifications apportées par M. DEVILLER à la manière d'appliquer les manchons sur les appareils.

Les filtres à trois couches, séchées à l'air chacune pendant trois minutes, ont été préparés deux heures avant leur utilisation. Les manchons appliqués sur les appareils ont été soigneusement débarrassés avec du papier filtre de toute l'eau adhérente à leurs parois. L'intérieur des manchons est ensuite rincé avec une petite quantité du sérum à ultrafiltrer.

Durant toute la durée de l'ultrafiltration nous avons soumis le sérum à une pression d'azote de 180 à 225 millimètres de mercure. La durée de l'ultrafiltration était de 3 à 4 heures.

Pour obvier aux erreurs dues à la quantité d'eau qui reste dans la paroi même des manchons, nous avons procédé de la manière suivante: nous avons utilisé des manchons très courts dont la contenance ne dépasse pas le quart du sérum à ultrafiltrer, et nous avons laissé perdre les 10 premières gouttes du liquide ultrafiltré (des manchons de la grandeur de ceux que nous avons utilisés, pesés avant et

après un séjour de 24 heures à l'étuve à 39° accusaient une perte de 60 à 70 milligrammes).

L'ultrafiltration s'est montrée comme la partie la plus délicate du procédé expérimental. Nous avons constaté plusieurs fois le fait suivant: des manchons préparés avec le même collodion et sensiblement de la même façon se comportaient différemment durant l'expérience, les uns filtraient correctement, d'autres laissaient passer de l'albumine. Après avoir eu à déplorer de ce fait l'inutilisation de plusieurs courbes, nous sommes finalement arrivés aux principes suivants:

1° Ne pas dépasser une pression d'azote supérieure à 250 millimètres de mercure;

2° Ne pas prolonger le temps d'ultrafiltration au delà de 4 heures;

3° N'utiliser qu'un collodion datant de moins de 15 jours.

L'application de ces conditions nous a donné toute satisfaction.

Après l'injection du gluconate de calcium le sang donnait toujours une quantité de sérum supérieure à celle du sang «normal». Ce sérum était aussi plus limpide et d'une teinte jaune, légèrement opalescente.

ÉPREUVE
DE LA CALCÉMIE PROVOQUÉE

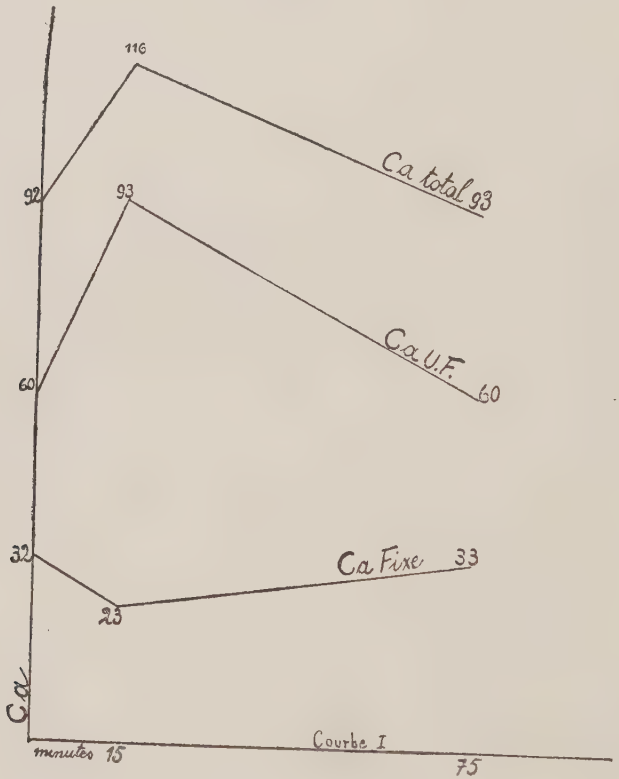
Nous n'avons pas trouvé dans la littérature des documents précis sur l'évolution de la courbe calcémique du sérum après injection intraveineuse de calcium chez l'homme. Tout au plus trouve-t-on relaté que la calcémie provoquée par injection de calcium suit une ascension assez brusque pour décroître rapidement et atteindre au bout d'une heure le niveau primitif. Rarement les auteurs donnent des chiffres de dosages effectués à des intervalles de temps déterminés à l'appui de leur affirmation. En général les auteurs ont choisi la voie intramusculaire parce que l'ascension de la courbe est plus lente et plus facile à suivre. Dans ce cas le maximum est atteint trois heures au plus tôt après l'injection. La lenteur de cette réaction s'oppose précisément à l'emploi de cette méthode en clinique. Nous avons donc été obligés de nous adresser à la voie endoveineuse pour établir la courbe de la calcémie provoquée.

Nous avons employé pour les injections du gluconate de calcium «Sandoz» à 10 pour cent. L'injection de 10 centimètres cubes de ce produit doit être poussée lentement. Elle est en général bien tolérée et ne donne pas lieu à des accidents. Les malades accusent une sensation de chaleur dans le dos et une saveur métallique sur la langue. Parfois la tête est congestionnée avec une sensation de vertige. Dans un seul cas, il s'est produit un état syncopal avec pâleur de la face et ralentissement du pouls qui restait bien frappé. Cet incident qui dura quelques secondes se rencontre beaucoup plus souvent avec les injections intraveineuses de chlorure de calcium.

Nous avons effectué 25 essais, mais par suite de la défaillance inattendue de certains ultrafiltres nous ne pouvons présenter des courbes complètes que pour la moitié des cas.

L'évolution d'une courbe de calcémie provoquée, faite dans les conditions que nous venons de préciser, a l'allure suivante:

Courbe n° 1



	avant l'injection milligrammes ‰	15 minutes après l'injection milligrammes ‰	75 minutes après l'injection milligrammes ‰
Calcium total	92	116	92
Calcium ultra-filtrable	60	93	60
Calcium fixe	32	23	32

Cette allure de courbe que nous avons rencontrée dans presque tous nos essais sur des adultes jugés sains et que nous qualifions de **normale** se caractérise par les points suivants:

1° Augmentation de la calcémie totale après un quart d'heure;

2° Augmentation du calcium ultrafiltrable dans le même laps de temps;

3° Diminution légère du calcium fixe;

4° Soixante-quinze minutes après l'injection, toutes les valeurs, celle du calcium total, celle du calcium ultrafiltrable et celle du calcium fixe, reviennent au point de départ.

Dans toutes nos courbes l'augmentation de la calcémie n'a pas dépassé 25 milligrammes dans le premier quart d'heure. Quoique le nombre de nos essais soit trop restreint pour que nous puissions tirer de nos courbes une conclusion définitive, nous croyons pouvoir affirmer que toute augmentation, obtenue dans les mêmes conditions expérimentales, qui dépasse notablement le chiffre de 30 milligrammes caractérise à elle seule un état pathologique.

Sauf dans deux cas, l'injection intraveineuse de gluconate de calcium n'a pas provoqué l'augmentation de la fraction fixe du calcium sérique. Au contraire l'augmentation du calcium ultrafiltrable se fait pour une plus ou moins grande partie aux dépens du calcium fixe. Cette constatation est en contradiction avec les résultats rapportés par les auteurs qui se sont occupés de la question: BRULL, SMITH et STERNBERGER, etc., qui eux ont régulièrement noté une augmentation du calcium fixe.

Quelle est la signification de ces courbes après injection de gluconate de calcium chez l'homme normal ? Leur interprétation est extrêmement délicate, puisque l'accord est loin d'être fait sur la nature de la portion non filtrable du calcium sérique. L'existence d'un équilibre entre la partie filtrable et la partie fixe du calcium sérique est également l'objet de discussions nombreuses. Nous croyons pouvoir

affirmer toutefois que normalement la courbe de calcémie provoquée d'après notre technique a une allure régulière. Nous nous croyons en droit d'en déduire l'entrée en action d'un mécanisme régulateur. Nous ne savons rien de sa nature, mais certains faits observés au courant de ces études nous incitent à diriger nos investigations futures sur le rôle des glandes parathyroïdes sur l'évolution de la courbe de l'hypercalcémie provoquée.

C'est dans ce but que nous avons examiné des courbes d'hypercalcémies provoquées dans des cas pathologiques.

Il s'agit d'un homme de 35 ans qui se plaint de lassitude et de fatigue générale. Il ressent un sommeil invincible après les repas. Il a grossi considérablement (7 kilos par an) depuis quelques années. Il se trouve tout le temps dans un état d'anxiété. A l'examen on est frappé par son aspect de myxoedémateux. La peau est très lisse, rares poils sous les aisselles et au pubis; le malade n'a besoin de se raser qu'une fois par semaine. Sous la peau on sent à la palpation un très grand nombre de nodules disséminés sur tout le corps: membres, tronc et ventre, mobiles, peu douloureux, de la grosseur d'un petit pois à celle d'un pruneau. L'examen somatique ne révèle rien d'anormal. Les nodules des membres siègent avec prédilection sur des parcours nerveux. Marié, sans enfants. Impuissant. Son métabolisme de base est de moins trente. Une première courbe effectuée au début du traitement se présente avec l'allure suivante:

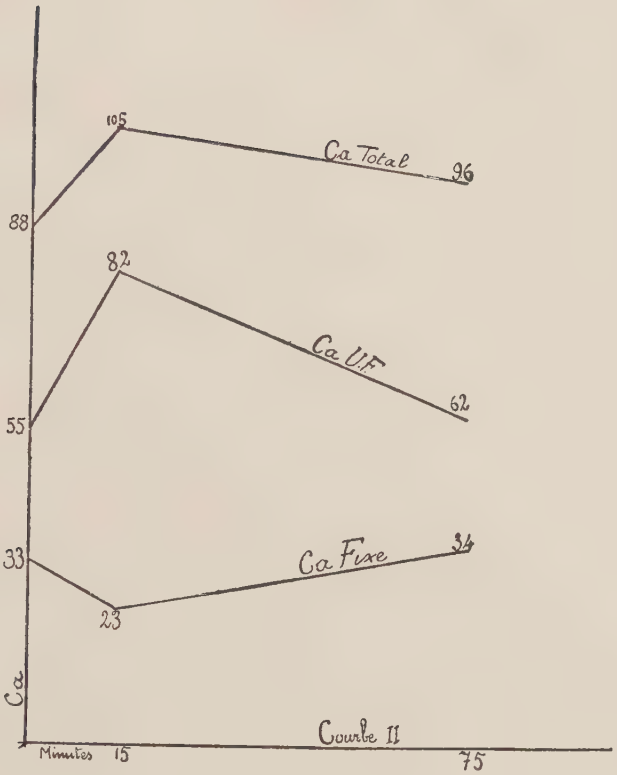
(Courbe N° 2 voir page 27)

Cette courbe traduit, d'après notre définition, un état pathologique, puisque 75 minutes après l'injection les valeurs ne sont pas revenues à leur point de départ. Le mécanisme régulateur s'avère ici insuffisant. D'ailleurs la calcémie totale au départ se trouve à la limite inférieure de la normale.

Le malade reçoit alors un traitement destiné à combattre son hypothyroïdie et son impuissance par des extraits glandulaires. En même temps il reçoit du calcium per os à forte dose ainsi que de la vitamine D. L'amélioration est rapide, le malade maigrit de 11 kilos, son métabolisme de

base remonte à moins 20. L'anxiété et la fatigue dont le malade se plaignait naguère ont presque disparu.

Courbe n° 2



	avant l'injection milligrammes ‰	15 minutes après l'injection milligrammes ‰	75 minutes après l'injection milligrammes ‰
Calcium total	88	105	96
Calcium ultra-filtrable	55	82	62
Calcium fixe	33	23	34

A ce moment nous effectuons une nouvelle épreuve dont voici les résultats numériques:

	avant l'injection milligrammes‰	15 minutes après l'injection milligrammes‰	75 minutes après l'injection milligrammes‰
Calcium total	97	105	107
Calcium ultra-filtrable	50	83	64
Calcium fixe	47	22	43

La calcémie totale est revenue à la normale, la fraction ultrafiltrable a notablement diminué, mais l'augmentation par l'injection de la calcémie totale est minime: 8 milligrammes. La fraction ultrafiltrable augmente par contre de 66 pour cent et presque exclusivement aux dépens de la fraction fixe. 75 minutes après l'injection aucune des valeurs n'est revenue à l'état initial. Si la médication calcium + vitamine D a ramené la calcémie totale à un taux normal, elle semble avoir profondément modifié l'allure de la courbe sans améliorer le mécanisme régulateur.

Nous citons maintenant le cas d'une malade soignée pour « tétanie ». Au moment d'une crise aiguë, sa calcémie totale est de 92 milligrammes par litre de sérum avec 68 milligrammes de calcium ultrafiltrable, soit 74 pour cent du calcium total. Un traitement énergique est institué qui consiste en l'administration de fortes doses de calcium et de vitamines D et en l'application de rayons ultraviolets. Tous les phénomènes cliniques disparaissent. A ce moment, nous effectuons une courbe dont voici les caractéristiques:

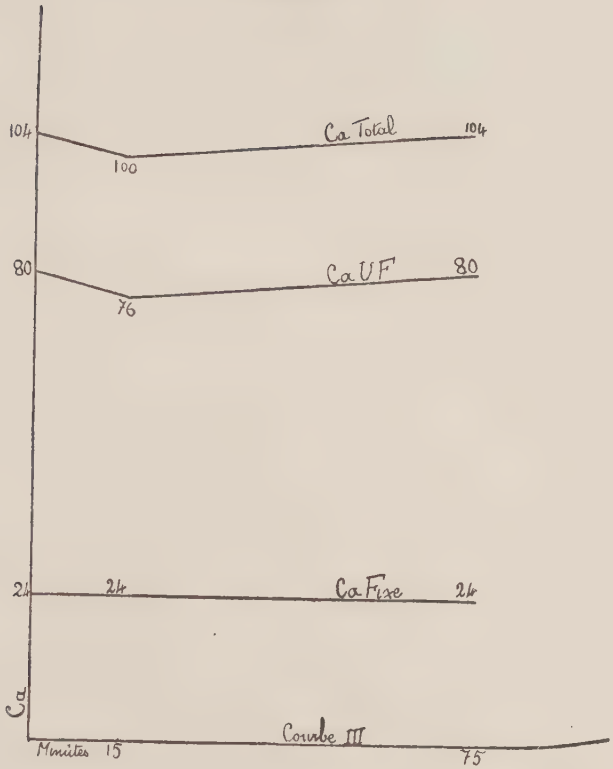
(Courbe N° 3 voir page 29)

On note ici:

1° Une augmentation très nette dans la calcémie totale au départ; la fraction ultrafiltrable semble augmenter: 77 pour cent contre 73 pour cent avant le traitement;

2° Dans le premier quart d'heure le calcium injecté non seulement a disparu complètement du sang, mais les

Courbe n° 3



	avant l'injection milligrammes‰	15 minutes après l'injection milligrammes‰	75 minutes après l'injection milligrammes‰
Calcium total	104	100	104
Calcium ultra-filtrable	80	76	80
Calcium fixe	24	24	24

chiffres accusent une légère diminution qui porte uniquement sur la fraction ultrafiltrable;

3° Cinq quarts d'heure après l'injection tout est revenu à l'état initial;

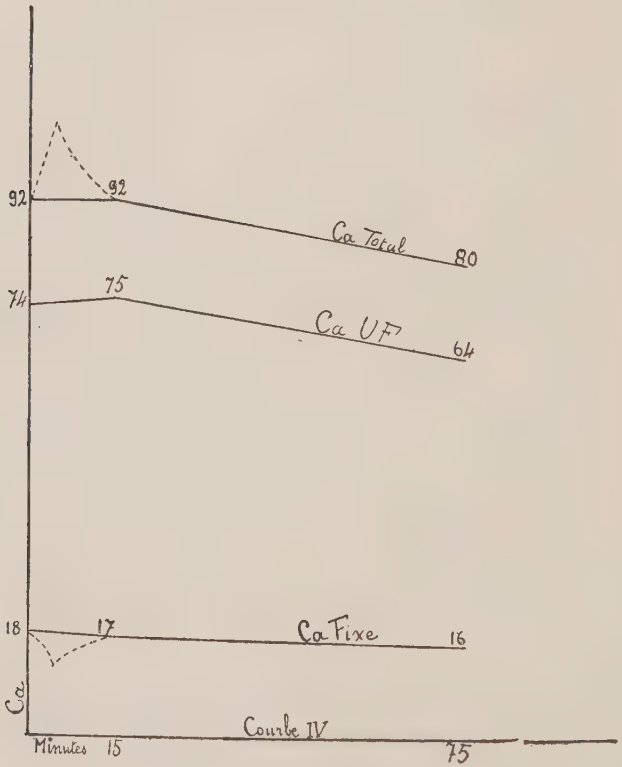
4° La fraction fixe de la calcémie est restée rigoureusement inchangée.

De cette courbe, on peut déduire que le facteur régulateur du métabolisme calcique non seulement existe, mais il semble même qu'il est particulièrement actif, puisque déjà

dans le premier quart d'heure son action dépasse légèrement son but et, chose remarquable, cette action si brutale du mécanisme régulateur semble avoir agi en dehors du calcium fixe dont le taux est resté rigoureusement inchangé.

M. Fin . . . 66 ans. Diagnostic: Anémie aiguë. Décalcification massive et générale de tout le squelette, présence dans le sang d'un grand nombre de myéloplaxes:

Courbe n° 4



	avant l'injection milligrammes‰	15 minutes après l'injection milligrammes‰	75 minutes après l'injection milligrammes‰
Calcium total	92	92	80
Calcium ultra-filtrable	74	75	64
Calcium fixe	18	17	16

Pour une calcémie totale de 92, chiffre normal et qui ne laisse rien soupçonner d'un trouble du métabolisme calcique, nous constatons par contre 74 milligrammes de calcium ultrafiltrable, c'est-à-dire 80 pour cent de la calcémie totale. Cette courbe démontre d'une façon encore plus accentuée que le mécanisme régulateur du métabolisme calcique est anormal.

Nous donnons de cette courbe, sout toute réserve, l'interprétation suivante, par analogie avec les résultats obtenus par certains auteurs sur l'animal. Ces auteurs provoquent chez l'animal un état d'hyperparathyroïdie par injection de fortes doses d'hormones parathyroïdiennes. A l'hypercalcémie de l'hormone ils ajoutent celle d'une injection intraveineuse de calcium et ils constatent que cette dernière hypercalcémie ne dure que quelques minutes et qu'elle est immédiatement suivie d'une baisse brutale qui dépasse même le taux de la calcémie normale de l'animal. Les chiffres obtenus au premier quart d'heure ne seraient que fortuitement égaux aux chiffres initiaux. Nous représentons en pointillé cette hausse hypothétique.

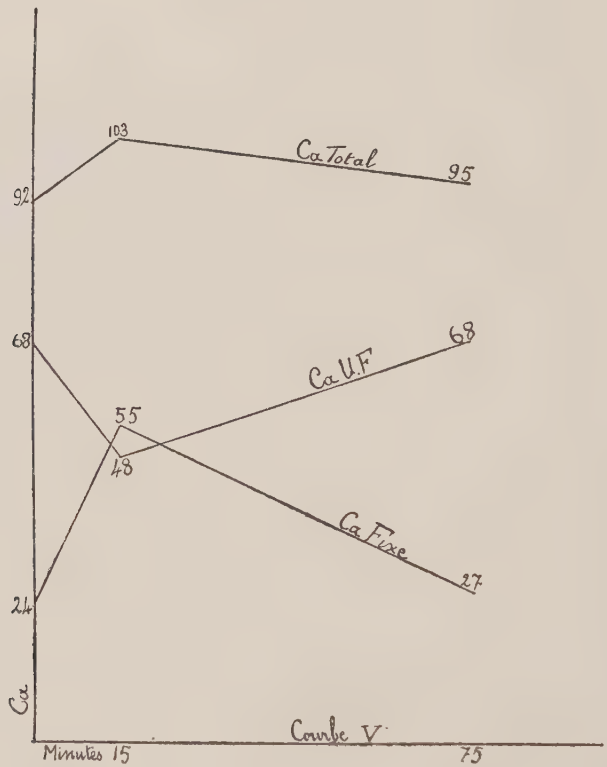
Elle montre d'une façon saisissante qu'il est erroné d'établir un diagnostic clinique d'après les chiffres de la calcémie totale. Nous avons d'ailleurs recueilli durant ces recherches plusieurs preuves à l'appui de notre opinion. En effet, dans plusieurs cas examinés et où l'examen clinique et les clichés radiographiques montraient des troubles osseux, la calcémie sérique totale se trouvait presque toujours dans les limites de la normale.

Voici encore un cas de troubles très prononcés dont la courbe nous aurait peut-être fourni des renseignements très intéressants si la défaillance des ultrafiltres ne l'eut rendu inutilisable. Il s'agit dans ce cas de douleurs violentes localisées dans les os et un début d'atrophie osseuse aux membres inférieurs. En effet, dans ce cas, pour une calcémie sérique totale de 96 milligrammes au départ (encore un chiffre qui à première vue est très normal), nous ne trouvons

plus que 95 un quart d'heure après l'injection des 10 centimètres cubes de gluconate de calcium et cinq quarts d'heure après l'injection la calcémie se trouve encore en baisse, 93 milligrammes. La courbe se rapportant au calcium total a exactement la même allure que la précédente.

Courbe obtenue chez une femme dont le diagnostic clinique était: Maladie de Paget des os.

Courbe n° 5



	avant l'injection milligrammes‰	15 minutes après l'injection milligrammes‰	75 minutes après l'injection milligrammes‰
Calcium total	92	103	95
Calcium ultra-filtrable	69	48	68
Calcium fixe	23	58	27

Cette courbe présente une particularité que nous ne retrouvons que dans une seule autre des vingt-cinq courbes effectuées. C'est que, dans le premier quart d'heure, la fraction ultrafiltrable diminue de près de 31 pour cent et, fait remarquable, cette diminution a lieu au bénéfice du calcium fixe, qui lui se trouve plus que doublé.

75 minutes après l'injection, le retour à l'état initial est presque complet. Interpréter cette courbe nous est impossible à l'heure actuelle. Le retour de la calcémie à son état initial implique l'existence du mécanisme régulateur. Mais la signification de l'anomalie de son action telle qu'elle apparaît dans cette courbe nous échappe complètement.

D'autre part, dans le second cas, où nous avions relevé une augmentation du calcium fixe, il ne s'agissait pas d'une maladie de Paget, mais d'un cas étiqueté «Ostéoarthrite chronique ». Malheureusement le malade quitta l'hôpital avant que tous les autres examens de laboratoire eussent été effectués. Mais si la courbe dans ce cas s'approche de la première par l'augmentation du calcium fixe, elle s'en éloigne par une augmentation, légère, il est vrai, du calcium ultrafiltrable.

	avant l'injection milligrammes‰	15 minutes après l'injection milligrammes‰	75 minutes après l'injection milligrammes‰
Calcium total	98	119	96
Calcium ultrafiltrable	55	59	50
Calcium fixe	43	60	46

Les hypercalcémies que nous avons provoquées dans plusieurs cas de « polyarthrite chronique » donnèrent des courbes s'appliquant presque parallèlement à celles obtenues chez des adultes jugés sains.

* * *

L'étude des courbes d'hypercalcémie provoquée n'a à nos yeux d'autres prétentions que de servir d'hypothèse de travail pour des recherches ultérieures sur le mécanisme régulateur du calcium sérique. D'ores et déjà nous nous croyons en droit d'affirmer que l'épreuve de l'hypercalcémie provoquée que nous proposons, permet de mettre en évidence les troubles latents de la régulation calcémique.

Pendant nos recherches nous n'avions pas à notre disposition des cas de tétanie aiguë et d'adénomes parathyroïdiens. Si notre interprétation des courbes de calcémie provoquée est exacte, nous devrions nous attendre à trouver dans les tétanies aiguës:

1° Une hypocalcémie totale et l'augmentation relative du calcium ultrafiltrable;

2° Un quart d'heure après l'injection une élévation très forte du calcium total et du calcium ultrafiitrable;

3° Cinq quarts d'heure après l'injection des valeurs notablement plus élevées pour le calcium ultrafiltrable et pour le calcium total qu'au départ.

Nous avons eu l'occasion d'examiner un cas de tétanie aiguë typique diagnostiqué par nous-mêmes dont malheureusement le troisième prélèvement de sang devint inutilisable.

	avant l'injection milligrammes‰	15 minutes après l'injection milligrammes‰	75 minutes après l'injection milligrammes‰
Calcium total	68	96	—
Calcium ultrafiltrable	40	64	—
Calcium fixe	28	32	—

Notons dans cette courbe incomplète le détail intéressant que le calcium fixe augmente contrairement aux cas normaux.

Dans les cas d'adénome parathyroïdien nous nous attendrons à une courbe qui revêt l'allure suivante:

1° Hypercalcémie très marquée (SNAPPER). On signale dans la littérature des chiffres atteignant 235 milligrammes. D'après nous la fraction ultrafiltrable devrait être augmentée, conformément à ce que nous avons constaté après injection d'hormone parathyroïdienne. Ce fait confirmé par beaucoup d'auteurs est contesté par d'autres;

2° Cinq quarts d'heure après, les valeurs du calcium total et de l'ultrafiltrable seront au-dessous du point de départ.

Nous interprétons nos courbes en partant de ces états extrêmes et opposés pour dire:

1° Que toute courbe prolongée indique une hypofonction parathyroïdienne, alors qu'un rétrécissement de l'aire de la courbe plaide pour une hyperfonction. Si dans des recherches ultérieures ces hypothèses devaient se confirmer, l'épreuve de la calcémie provoquée pourrait servir de test chimique des dysfonctions parathyroïdiennes.

On comprend l'importance de cette proposition pour que malgré le nombre restreint de nos expériences nous ayons publié dès aujourd'hui nos résultats, afin de susciter la vérification par d'autres chercheurs des faits énoncés et des hypothèses émises.

Les valeurs intermédiaires, un quart d'heure après l'injection de calcium, sont également caractéristiques des états de dysfonction parathyroïdienne: sommet élevé de la calcémie totale et de l'ultrafiltrable dans les hypoparathyroïdies, sommet peu ou pas élevé dans les hyperfonctions parathyroïdiennes.

2° L'augmentation spontanée de la fraction ultrafiltrable d'une calcémie normale indique un trouble de l'équilibre calcique et partant, un trouble de la fonction parathyroïdienne sans qu'on puisse préjuger de sa nature. Nous ne croyons pas que l'augmentation de la fraction ultrafiltrable soit fonction de l'acidité actuelle du sérum, conformément aux tra-

vaux de V. SLYKE et des faits que nous avons notés nous-mêmes.

L'augmentation de la fraction ultrafiltrable observée dans les états de choc spontané ou provoqué doit être cherchée dans une perturbation de l'équilibre protéinique.

Nous remarquons en passant la participation de la fraction fixe à l'augmentation de la partie ultrafiltrable et le phénomène inverse noté dans plusieurs courbes. C'est là une nouvelle preuve de l'existence d'un certain équilibre entre les deux fractions.

Pour terminer nous mentionnons que nous avons établi pour presque toutes nos courbes l'indice de réfraction du sérum au réfractomètre d'Abbe. Dans tous les cas où l'hypercalcémie provoquée par l'injection de gluconate de calcium s'est montrée positive nous avons remarqué une baisse de l'indice de quelques degrés, en outre l'indice remontait à son état initial en même temps que les chiffres de la calcémie. Dans ce travail nous n'avons pas poussé plus loin nos investigations dans ce sens, mais nous croyons qu'il serait utile d'établir pour chaque courbe d'hypercalcémie provoquée une courbe des indices de réfraction du sérum. On pourrait ainsi tenir compte pour interpréter les courbes du facteur très important qu'est la dilution du sérum, puisque pour beaucoup d'auteurs la distribution des différentes fractions du calcium est aussi fonction de la teneur du sérum en protéines.

CONCLUSIONS

Dans ce travail nous relatons la technique de la calcémie provoquée destinée à déceler dans le sérum les troubles de la régulation de l'équilibre calcémique.

Cette épreuve permet de mettre en évidence un déséquilibre latent du métabolisme calcique que le dosage isolé du calcium sérique ne suffit pas à démontrer.

Cette méthode est susceptible, croyons-nous, de révéler une dysfonction latente des glandes parathyroïdiennes.

Vu: Le Doyen,
MERKLEN.

Le Président de thèse,
L. AMBARD.

Vu et permis d'imprimer:
Strasbourg, le 23 juin 1933.

Le Recteur de l'Académie,
Président du Conseil de l'Université,
DRESCH.

BIBLIOGRAPHIE

M. ARTHUS et C. PAGES. — Nouvelle théorie chimique de la coagulation du sang (Arch. de Physiol. 1890, II, 739).

H. BECHHOLD. — Die Kolloide in Biologie und Medicin. Dresden 1929.

BERENCZY. — Kalium- und Calciumgehalt des Liquor unter Parathyroidenwirkung,. Klin. Woch. nº 52, p. 2428.

A. BERNHARD et J. BEAVER. — The Electrodialysis of human blood serum (Journ. Biol. Chem. 1926, Vol. 69, 113).

L. BLUM, DELAVILLE et Van CAULAERT. — Recherches sur la composition minérale du sang dans l'Ostéomalacie. C. R. S. Biol. XCI, 599.

BODANSKY, BLAIR and JAFFE. — Experimental hyperparathyroïdism in Guinea Pigs leading to ostitis fibrosa. J. B. C. Vol. 88, 694.

BOMSKOW. — Nebenschilddrüsenhormon und Regulation des Kalkhaushaltes. Klin. Woch. Nº 44, p. 2065.

L. BRULL et F. EICHHOLZ. — The effects of calcium and P ions on urine secretion as studied in the whole animal. Proc. Roy. Soc. B. 1925, XCIX, I — 613.

L. BRULL. — Contribution à l'étude de l'état physico-chimique des constituants minéraux et du glucose plasmatique, Arch. Int. Phys. XXXII, 138.

CAMERON and MOORHOUSE. — The tetanic of parathyroïd deficiency and the calcium of the blood and the cerebrospinal fluid. J. B. C. LXIII.

G. B. COLLIP. — The extraction of a parathyroid hormone which will prevent or control parathyroid tetany and which regulates the level of the blood calcium. J. B. C. 1925, LXIII, 395.

Hellen Rivkin BENJAMIN and Alfred F. HESS. — The forms of the calcium and anorganic phosphorus in human and animal sera. — J. B. C. 1933, C. 27.

H. R. BENJAMIN. — The nature and significance of the filtrable adsorbable calcium phosphorus complex. — J. B. C., 1933, 57.

D. GREENBERG and Lewis GUNTHER. — On the determination of diffusible and non diffusible serum calcium. J. B. C., Vol. 85, 492.

G. GREENWALD. — The effect of calcium or sodium phosphate upon the calcium and P metabolism of parathyroidectomised dogs, with a consideration on the nature of calcium compounds of blood and their relation to the pathogenesis of tetany. J. B. C., 1927, LXXII, 565.

F. GUNTHER et W. HEUBNER. — Calciumwirkungen und Calciumionen. Klin. Woch., 1924, I, 789.

HIRTH et C. TSCHIMBER. — Technique de l'ultrafiltration du plasma. Détermination du pH et du Ca, Mg, Na et P de l'ultrafiltrat. C. R., Soc. Biol., 1924, XCI, 592.

L. H. HOLT, V. K. LAMER et H. B. CHOWN. — Studies on calcification. The solubility product of secondary and tertiary Ca phosphates under various conditions. Journ. Biol. Chem., 1925, LXIV, 509.

J. HOWLAND et W. M. MARIOTT. — Calcium in blood tetany. Quart. Journ. Med., 1918, XI, 287.

KLINKE. — Zustandsform des Serumcalciums und ihre pathologische Bedeutung. Klin. Woch., 1927, 17, 791.

R. L. LOEB et E. G. NICHOLS. — Factors influencing the diffusibility of Ca in human blood serum. J. B. C. 1927, LXXII, 687.

J. MARRACK et G. THACKER. — The state of Ca in body fluids. Bioch. Journ., 1926, XX, 580.

Mac CALLUM W. G., LAMBERT R. A. and VOGEL. — J. Exp. Med. XX, 1914, 149.

W. G. Mc CALLUM et C. VOEGTLIN. — On the relation of tetany to the parathyroid glands and to Ca Metabolism. J. Exper. Med., 1909, XI, 118.

L. MICHAELIS. — Manuel de technique physico-chimique. Traduction par Chabanier et Lobo-Onell, Masson, 1923, p. 111.

MILES et CHI-TUNG-FENG. — Calcium and phosphorus metabolism in Osteomalacia. Journ. Exper, Med., 1925, XLI, 137.

Sergius MORGULIS and A. M. PERLEY. — Studies of the cerebrospinial fluid and serum calcium with special reference to the parathyroidhormon. J. B. C., LXXXVIII, 169.

A. MORRITZ. — Serum calcium in experimental hypo and hypercalcemia. J. B. C., LXVI, 1925, 343.

B. S. NEUHAUSEN et E. K. MARSHALL. — Journ. Biol. Chem., 1922, LIII, 365.

B. S. NEUHAUSEN et J. B. PINKUS. — A study of the condition of several inorganic constituents of serum by means of ultrafiltration. Journ. Biol. Chem., 1923, LVII, 99.

J. B. PINKUS, H. A. PETERSEN et B. KRAMER. — A study by means of ultrafiltration of the condition of several inorganic constituents of blood serum in disease. Journ. Biol. Chem., 1926, LXVIII, 601.

C. I. REED. — On the state of plasma calcium in parathyroidectomised dogs. J. B. C., LXXVII, 547.

P. RONA, F. HAUROWITZ et N. PETOW. — Beitrag zur Frage der Ionenverteilung im Blutserum. Bioch. Zeitschr., 1924, CXLIX. 393.

P. RONA et TAKAHASHI. — Beitrag zur Frage nach dem Verhalten des Kalziums im Serum. Bioch. Zeitschr., 1913, XLIX, 370.

P. RONA et D. TAKAHASHI. — Ueber das Verhalten des Ca im Serum und über den Gehalt der Blutkörperchen an Ca. Bioch. Zeitschr., 1911, XXXI, 336.

H. A. SALVESEN. — The function of the parathyroids. J. Biol. Chem., 1923, LVI, 443.

H. A. SALVESEN et G. C. LINDER. — The relation between Ca and protein of serum in tetany due to parathyroidectomy. Journ. Biol. Chem., 1923-4, LVIII, 635.

R. G. SMITH and H, R. STERNBERGER. — Diffusible and non diffusible blood calcium following intraveinous injections of calcium salts. J. B. C., 1932, 245.

J. WEILL. — La teneur du sérum normal en calcium total et en calcium ultrafiltrable. C. R. de la Soc. de B., 1932, CIX, 925.

J. WEILL. — Ca total et ca ultrafiltrable du sérum en pathologie. C. R. de la Soc. de B., 1932, CIX, 927.